

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 213-72

(19)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 213-71

C 07 D 513-04

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 16 025 A1

(11)

Offenlegungsschrift 25 16 025

(21)

Aktenzeichen:

P 25 16 025.2

(22)

Anmeldetag:

12. 4. 75

(43)

Offenlegungstag:

6. 11. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

17. 4. 74 Großbritannien 16836-74

(54)

Bezeichnung:

Neue Pyridinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

(71)

Anmelder:

A. Christiaens S.A., Brüssel

(72)

Vertreter:

Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Eishold, K.W., Dr.-Ing.;
Fues, J.F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kreisler, A. von, Dipl.-Chem.;
Keller, J.C., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte,
5000 Köln u. 6232 Bad Soden

(72)

Erfinder:

Delarge, Jacques E., Dolembreux; Lapiere, Charles L., Prof., Tongeren;
Georges, Andre H., Ottignies (Belgien)

21 43 10 04 25 A1

2516025

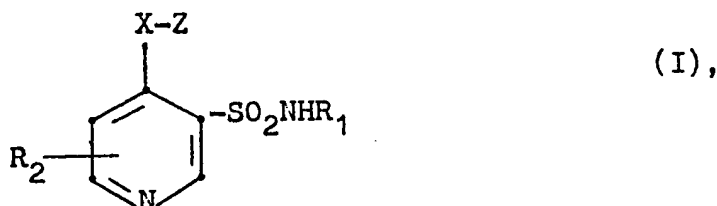
3712 AvK/IM
 11.4.75

A. Christiaens S.A., Brüssel/Belgien

Neue Pyridinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Pyridinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung.

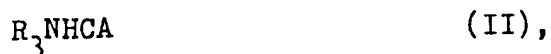
Die erfindungsgemäßen Pyridinabkömmlinge entsprechen der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C₁-C₄-Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

gegebenenfalls mit folgenden Einschränkungen:

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, können Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen;

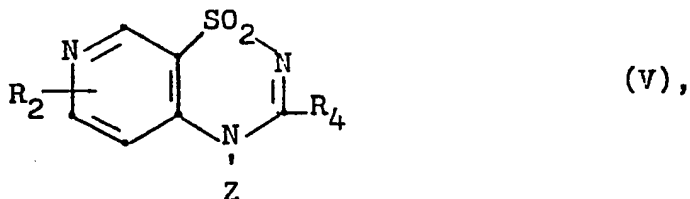
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, kann Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R_1 außer den erwähnten Bedeutungen eine Gruppe der Formel (IV):



in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R_1 außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher X eine Iminogruppe, Z einen Phenylrest und R_1 eine Gruppe der Formel III bedeuten, sind durch Ringschließung erhaltene Verbindungen der Formel V:



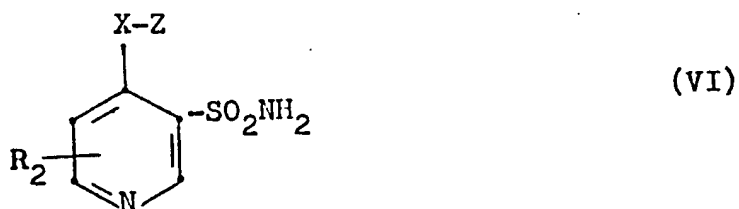
in welcher R_2 und R_4 die oben angeführten Bedeutungen haben können; diese Ringschließung erfolgt spontan unter den Umsetzungsbedingungen der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren, und die Doppelringverbindungen der Formel V werden neben den Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Gegenstand der Erfindung sind desweiterm die N-Oxide der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen das Sauerstoffatom an den Pyridinstickstoff gebunden ist, sowie die Basen- und Säureadditionssalze der Verbindungen der Formeln I und V.

Die Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und V.

Erstes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R_1 eine R_3 NHCA-Gruppe mit der weiter oben angegebenen Bedeutung darstellt, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI:



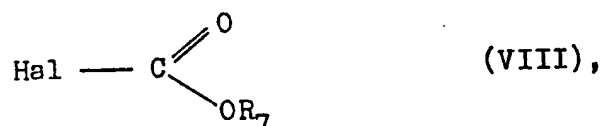
mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel VII:



in welchen Formeln Z, R_2 , R_3 und A eine der angeführten Bedeutungen besitzen.

Zweites Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R_1 eine wie oben beschriebene R_3 NHCO-Gruppe darstellt, in der R_3 einer der angegebenen Bedeutungen entspricht, erfolgt durch die Umsetzung einer Verbindung der obigen Formel VI mit einem Alkylhalogenoformiat der Formel VIII:



in welcher R_7 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Hal ein Halogenatom bedeuten, und mit einem Amin der Formel IX:

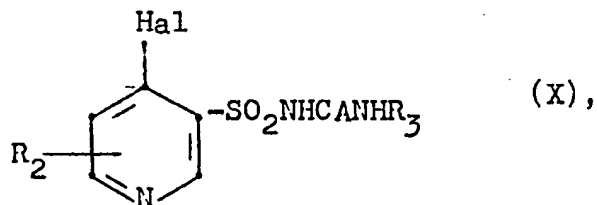


in welcher R_3 eine der angegebenen Bedeutungen besitzt.

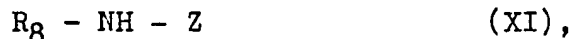
Drittes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R_1 eine wie oben beschriebene R_3 NHCA-Gruppe und X eine Imino- oder Alkyliminogruppe bedeuten, erfolgt durch

Umsetzung einer Verbindung der Formel X:



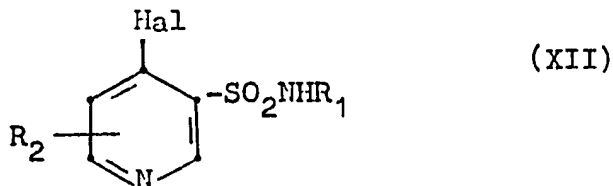
in welcher Hal, R_2 und R_3 eine der angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der Formel XI:



in welcher R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und Z eine der angeführten Bedeutungen besitzt.

Viertes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher Z einen gegebenenfalls wie oben substituierten Phenylrest, X eine Thio- oder Oxygruppe und R_1 ein Wasserstoffatom, eine R_3NHCA -, eine R_4CO - oder R_5CO -Gruppe der angegebenen Bedeutung darstellen, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XII:



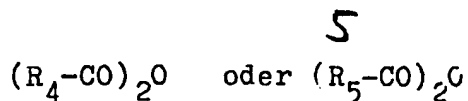
mit einem Phenolat oder Thiophenolat der Formel XIII:



in welchen Formeln Hal, R_1 , R_2 , X und Z eine der angeführten Bedeutungen besitzen.

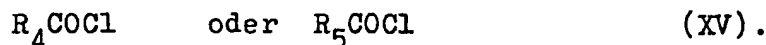
Fünftes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R_1 eine R_4CO - oder R_5CO -Gruppe bedeutet, oder einer Verbindung der Formel V, erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einem Anhydrid einer Alkancarbonsäure XIV:



2516025
(XIV)

oder mit einem Alkansäurechlorid der Formel XV:



Sechstes Verfahren

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher X, Z und R_2 eine der angeführten Bedeutungen besitzen und R_1 eine R_3NHCO -Gruppe darstellt, erfolgt durch Erhitzen einer Verbindung der Formel I, in welcher R_1 eine R_3NHCS -Gruppe darstellt, in einer wässrig-alkoholischer Natriumkarbonatlösung in Gegenwart eines Überschusses von HgO .

Siebentes Verfahren

Die N-Oxide der Verbindungen der Formel I erhält man mit den Verfahren 1 bis 6, wenn als Ausgangsprodukt das entsprechende N-Oxid des angeführten Pyridinabkömmlings verwandt wird.

Achtes Verfahren

Die Herstellung eines N-Oxids einer Verbindung der Formel I kann durch die Reaktion der entsprechenden Verbindung der Formel I mit Metachloroperoxybenzoesäure erfolgen.

Die in dem 1. und 6. Verfahren als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der Formel VI können nach dem 4. Verfahren, oder durch Umsetzung eines aliphatischenamins mit einem 4-Halogeno-pyridino-sulfonamid gemäß dem dritten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und V besitzen interessante entzündungshemmende und diuresefördernde Eigenschaften.

Diese Eigenschaften wurden durch folgende Versuche festgestellt und verglichen.

1. Entzündungshemmende Eigenschaften

Die zu untersuchenden Verbindungen werden den Versuchstieren (Ratten) in der Form von frisch zubereiteten Lösungen oder Suspensionen oral eingegeben.

509845/1034

Eine Stunde nach dieser Verabreichung wird Carrageenextrakt, ein bekanntes Entzündungen hervorrufendes Mittel, in Form einer Lösung oder Suspension in das Fußsohlengewebe der rechten Hinterpfote der Versuchstiere eingespritzt, zum Beispiel unter dem Volumen von 0,05 ml einer 1 Gewichtsprozent Carrageen und 0,9 Gewichtsprozent Kochsalz enthaltenden wässrigen Lösung.

4 Stunden nach der Injektion wird plethysmographisch das Ausmaß der Schwellung festgestellt und in Funktion des Volumens der unbehandelten linken Hinterpfote in Prozent ausgedrückt.

Der entzündungshemmende Effekt der Verbindungen wird als Inhibitionsrate (in Prozent) im Vergleich mit einer Gruppe unbehandelter Tiere ausgedrückt.

2. Diuresefördernde Eigenschaften

Jede der gleichen Behandlung unterworfenen Versuchsgruppe, deren Zusammensetzung dem Zufall überlassen bleibt, besteht aus 3 Ratten mit einem Körpergewicht von 250 bis 300 g.

Die zu untersuchenden Verbindungen werden den Versuchstieren in Form einer wässrigen, 0,45 % Methylzellulose enthaltenden Lösung oder Suspension stomachal eingebläst. Die Vergleichstiere erhalten die gleiche Menge destilliertes Wasser, und sämtlichen Versuchstieren werden gleichzeitig durch subkutane Injektion 25 ml/kg physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Die jeweils aus 3 identisch behandelten Ratten bestehenden Versuchsgruppen werden in getrennten Käfigen gehalten und ihr Urin während 4 Stunden gesammelt.

Die diuresefördernde Wirkung ergibt sich aus der Volumenzunahme des Urins gegenüber demselben der Kontrolltiere; in der folgenden Tabelle wird die Diurese in ml/kg Körpergewicht ausgedrückt.

Diese Tabelle gibt desweiteren die Inhibitionsrate für akute Oedeme (in Prozent) einer Reihe erfindungsgemäßer Verbindungen an.

7
T a b e l l e I

<u>V e r b i n d u n g</u>		<u>Pharmakologische Eigenschaften</u>	
Kode-Nummer	Beispiel	Diurese (mg/kg)	Inhibitionsrate (%)
C 2129	11	30,3	23,2
JDL 181	77	14,8	21,6
344	1	66,9	82,4
346	11 *	15,3	53,6
355	2	57,0	48,8
356	22	54,7	80,8
357	24	11,2	52,0
358	5	17,9	57,3
360	6	5,2	33,6
361	7	9,6	56,8
362	8	8,1	37,6
363	14	40,1	63,2
364	3	37,7	58,4
365	10	8,7	43,2
366	9	11,1	56,0
367	23	11,1	80,0
368	4	6,1	57,0
375	36	80,5	46,4
378	19	84,0	74,4
379	34	76,5	63,2
383	18	57,8	55,2
384	85	12,8	66,4
385	86	17,6	45,6
386	20	80,5	80,8
387	35	80,9	76,8
388	38	37,0	66,4
389	39	73,3	64,0
390	40	16,9	47,2
391	41	9,6	74,4
402	27	65,4	76,8
403	28	74,9	76,8
404	29	43,1	76,8

~~8~~
2516025

Kode-Nummer	Beispiel	Diurese	Inhibitionsrate
JDL 413	37	92,5	76,8
414	21	82,9	75,2
415	47	47,0	75,2
416	48	52,8	85,6
417	49	58,3	72,8
420	26	65,0	52,8
421	30	72,0	88,8
422	31	56,7	46,4
423	50	68,7	64,0
424	51	21,0	50,4
425	52	37,7	42,4
426	53	22,0	73,6
427	32	11,4	53,6
428	33	15,6	17,6
463	70	76,1	73,6
464	71	81,6	76,8
465	58	76,7	71,2
466	59	70,7	68,0
467	55	65,8	69,6
468	56	77,2	72,0
469	67	46,9	60,8
470	68	74,9	83,2
471	78	37,7	70,4
472	79	69,6	54,4
473	62	24,0	41,6
474	63	33,3	-
475	60	34,3	79,2
476	61	42,1	92,0
477	44	43,6	61,6
478	45	29,7	29,6
479	46	44,3	45,6
480	12	26,4	65,6
482	14	25,3	-
483	83	12,4	-
484	82	9,0	13,6
485	80	51,3	15,2
486	76	3,6	16,8

509845/1034

-9-

Kode-Nummer	Beispiel	Diurese	Inhibitionsrate
JDL 487	75	10,5	20,8
488	74	16,4	24,8
491	84	25,1	88,0
492	15	14,9	88,8
493	66	50,7	59,2
494	69	75,9	85,6
495	57	76,3	66,2
496	54	72,1	70,4
501		35,9	39,2
502	16	43,8	1,6
503	43	48,9	71,2
504	64	17,2	43,0
505	65	56,3	68,0
506	81	13,5	-
509	25	106,4	-
510	16 *	92,5	-
511	72	66,4	72,0
512	73	65,9	78,7

* = N-Oxid

Die Erfindung betrifft infolgedessen ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, welche neben einem üblichen Trägerstoff als Aktivsubstanz eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder V, der N-Oxide oder der Basen- oder Säureadditionssalze derselben enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Dragées, Tabletten, Kapseln oder Stuhlzäpfchen mit täglichen Dosen zwischen 50 und 300 mg Aktivsubstanz verabreicht werden.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I und V wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

B e i s p i e l 1

Herstellung von 3-Butylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin

(Formel I: Z = 1-chlorophenyl; R₁ = CONHC₄H₉; R₂=H; X=NH)

A. Nach dem ersten Verfahren

3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin (0,02 Mol) wird in Gegenwart von 1 bis 2 ml Triäthylamin mit n-Butylisocyanat (0,025 Mol) durch zehnstündiges Erhitzen zwischen 85 und 95°C umgesetzt. Der Rückstand wird alsdann in 30 ml Alkohol und NaOH 2N aufgenommen, mit Hilfe von Essigsäure angesäuert und mit einem Überschuß Wasser verdünnt, worauf ein Produkt ausfällt. Das Gemisch wird während einer Stunde in einer 3:1 Wasser-Alkoholmischung mit einer 5prozentigen Natriumbikarbonatlösung behandelt, gefiltert und angesäuert, wobei die oben angegebene Verbindung ausfällt.

B. Nach dem zweiten Verfahren

In Azeton wird während 2 Stunden das Gemisch von Äthylchloroformiat (0,06 Mol), 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenyl-aminopyridin (0,05 Mol) und Kaliumkarbonat (8,5 g) unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach destillativer Entfernung des Azetons wird der Rückstand in einen Überschuß Wasser gegossen und dieses mit Salzsäure angesäuert. Das ausfällende Produkt wird in Äther extrahiert und die ätherische Lösung wird eingedampft und destilliert, der Rückstand in 10 ml Diäthoxyäthan oder Propylenglykol, welches Butylamin (0,02 Mol) enthält, gelöst, diese Lösung während 15 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und alsdann mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert. Das ausgefällte Produkt wird mit Natriumkarbonat behandelt und wie im Teil A beschrieben abgetrennt.

C. Nach dem dritten Verfahren

3-Butylcarbamylsulfonamido-4-chloropyridin (0,01 Mol), Metachloroanilin (0,0125 Mol) und Kupferpuder werden intim gemischt und sorgfältig erwärmt, bis die Temperatur spontan ansteigt. Die Reaktionsmischung wird alsdann abgekühlt und das erhaltene Produkt wie in Teil A beschrieben gereinigt und abgetrennt.

Die im Titel genannte Verbindung wird nach den drei Verfahren in der Form von weißen Kristallen erhalten;

Schmelzpunkt: 139-140°C.

509845/1034

MBeispiel 2Herstellung von 3-Propylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: $Z = \text{Trifluoromethylphenyl}$; $R_1 = \text{CONHC}_3\text{H}_7$;
 $R_2 = \text{H}$ und $X = \text{NH}$)


Bei Verwendung der entsprechenden Ausgangssubstanzen und Anwendung der in den Teilen A und C des Beispiels 1 beschriebenen Verfahrensweisen erhält man die obige Verbindung in der Form von weißen Kristallen; Schmelzpunkt: 166-168°C.

Beispiel 3Herstellung von 3-Cyclohexylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: $Z = \text{Trifluoromethylphenyl}$; $R_1 = \text{CONHC}_6\text{H}_{11}$;
 $R_2 = \text{H}$ und $X = \text{NH}$)

Diese Verbindung wird erhalten, wenn die entsprechenden Ausgangssubstanzen nach der Verfahrensweise des Teils A oder C des Beispiels 1 umgesetzt werden; weiße Kristalle; Schmelzpunkt: 126-128°C.

Beispiel 4Herstellung von 3-Phenylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin

(Formel I: $Z = \text{Trifluoromethylphenyl}$; $R_1 = \text{CONH}$ -;
 $R_2 = \text{H}$ und $X = \text{NH}$)

Wird gemäß dem in Teil A des Beispiels 1 beschriebenen Verfahren in Form von weißen Kristallen erhalten; Schmelzpunkt: 180-182°C.

Beispiel 5Herstellung von 3-Propionylsulfonamido-4-(N-methylanilino)-pyridin

(Formel I: $Z = \text{Phenyl}$; $R_1 = \text{COC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $X = \text{N-CH}_3$)

Gemäß dem fünften Verfahren wird die Mischung von 3-fonamido-4-(N-methylanilino)-pyridin (0,01 Mol),

12

Propionylchlorid oder -anhydrid (10 ml) und Pyridin (10 ml) während 12 Stunden umgesetzt.

Die Reaktionsmischung wird alsdann in einen Überschuss von 10prozentigem NaOH gegossen, gegebenenfalls gefiltert und mit Essigsäure angesäuert; das ausgefällte Produkt wird in einer 3:1 Mischung Wasser-Alkohol in 100 ml Natriumbikarbonat (5 %) gelöst, die Lösung abgefiltert und das Filtrat angesäuert, worauf die gewünschte Verbindung in Form von gelblich-weißen Kristallen ausfällt; Schmelzpunkt: 247°C.

B e i s p i e l 6

Herstellung von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxy-pyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = R_2 = H$ und X = O)

Gemäß dem vierten Verfahren wird das Gemisch von 3-Sulfonamido-4-chloropyridin (0,02 Mol), Natrium-metachlorophenolat (0,04 Mol) und Metachlorophenol (0,02 Mol) während ungefähr 30 Minuten zwischen 160 und 180°C gehalten, die Reaktionsmischung in 100 ml Alkohol aufgenommen, mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Das im Titel genannte Produkt fällt in Form von weißen Kristallen aus; Schmelzpunkt: 161-163°C.

B e i s p i e l 7

Herstellung von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxy-pyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = R_2 = H$ und X = S)

Gemäß dem vierten Verfahren wird die Mischung von 3-Sulfonamido-4-chloropyridin (0,02 Mol) und Natrium-metachlorothiophenolat (0,03 Mol) während 1 Stunde bei Siedehitze gehalten, mit überschüssigem Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert, worauf die gewünschte Verbindung als weiße Kristalle ausfällt; Schmelzpunkt: 150-152°C.

B e i s p i e l 8

Herstellung von 3-Azetylsulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxypyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = COCH_3$; $R_2 = H$ und X = S)

A. Nach dem fünften Verfahren

Nach drei Stunden Kontakt von 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxypyridin (5 g) mit Pyridin (25 ml) und Essigsäureanhydrid (25 ml) wird die Reaktionsmischung in einen Überschuß von 10prozentigem Natriumhydroxyd gegossen, wenn nötig gefiltert und mit Essigsäure angesäuert. Das ausfällende Produkt wird in einer 3:1 Mischung Wasser-Alkohol in 200 ml NaHCO_3 (5 %) gelöst und mit Hilfe von Essigsäure gefällt.

B. Nach dem vierten Verfahren

3-Azetylsulfonamido-4-chloropyridin (0,01 Mol) und Natrium-metachlorothiophenolat (0,01 Mol) werden eine Stunde in absolutem Äthylalkohol (100 ml) auf Rückflußtemperatur erhitzt und nach destillativer Entfernung von 50 ml Äthanol wird das Gemisch mit überschüssigem Wasser verdünnt und das ausfällende Produkt wie in Teil A beschrieben gereinigt und isoliert.

Die weiße Titelverbindung besitzt einen Schmelzpunkt von 229-230°C.

B e i s p i e l 9Herstellung von 3-Butylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxypyridin

(Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = \text{CONHC}_4\text{H}_9$; $R_2 = \text{H}$; X = S)

A. Diese Verbindung wird gemäß der Verfahrensweise des Teils A des Beispiels 1 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz das 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-thiophenoxypyridin verwandt wird.

B. Diese Verbindung erhält man desweiteren nach der Verfahrensweise 4 mit Natrium-metachlorothiophenolat, wobei als Lösungsmittel absoluter Äthylalkohol verwandt wird.


Das in beiden Fällen erhaltene weiße Produkt besitzt einen Schmelzpunkt von 195-197°C.

B e i s p i e l 10Herstellung von 3-Propylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxypyridin

(Formel I: Z = Chlorophenyl; $R_1 = \text{CONHC}_3\text{H}_7$; $R_2 = \text{H}$; X = O)

Gemäß dem ersten Verfahren werden 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenoxy-pyridin (0,01 Mol), Propylisocyanat (0,0125 Mol) und 0,5 bis 1 ml Triäthylamin intim gemischt, 4 Stunden zwischen 85 und 95°C erhitzt, in 50 ml Alkohol, welche einige ml NaOH 2N enthalten, aufgenommen, erwärmt bis alle festen Produkte gelöst sind und mit Essigsäure angesäuert. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird das ausgefällte Produkt wie weiter oben beschrieben mit einer Natriumbikarbonatlösung behandelt und als weiße Kristalle isoliert, deren Schmelzpunkt bei 177-179°C liegt.

B e i s p i e l 11

Herstellung von 3-Benzoylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylpyridin und von 3-Phenyl-4-metatrifluoromethyl-4H-pyridino [4,3-e]-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid
(Formeln I und V: Z = Trifluoromethylphenyl; R₁ = CO-; R₂ = H; R₄ = Phenyl und X = NH)

A. Nach 24stündigem Kontakt von 3-Sulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin (0,01 Mol), Benzoylchlorid (0,030 Mol) und wasserfreiem Pyridin (20 ml) wird die Reaktionsmischung in 10prozentiges Natriumhydroxid gegossen, wobei die zweite, zyklische Titelverbindung (Schmelzpunkt 290°C) ausfällt. Die nach Abfiltrieren erhaltene Lösung wird mit Essigsäure neutralisiert, wobei die erste Titelverbindung als rohes Produkt ausfällt, in einer wässrigen Natriumbikarbonatlösung unter Rühren von der überschüssigen Benzoesäure befreit, in einer wässrig-alkoholischen NaHCO₃-Lösung gelöst, gefiltert und das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert wird. Die erste Titelverbindung besitzt als reine Substanz einen Schmelzpunkt von 249°C und kann durch Behandlung mit einem wasserentziehenden Agenten wie Essigsäureanhydrid in die zweite Titelverbindung umgesetzt werden.

B. Die Mischung von 4-Chloro-3-benzoylsulfonamido-pyridin (0,01 Mol), Meta-trifluoromethyl-anilin (0,01 Mol)

und einer kleinen Menge Kupferpulver wird bis auf ungefähr 80°C erhitzt, worauf die Temperatur spontan ansteigt. Nach 10 Minuten zwischen 80°C und 100°C wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und deren pH-Wert auf 5 eingestellt. Das ausfällende Produkt wird wie in Teil A behandelt, um die erste und/oder die zweite Titelverbindung zu erhalten.

B e i s p i e l 12

Herstellung von 3-Allyl-thiocarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R_1 = Allylthiocarbamyl; R_2 = H und X = NH)

0,01 Mol des Natriumsalzes des 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridins wird in einer Mischung aus gleichen Teilen Wasser und Dioxan gelöst, worauf 0,02 Mol Allyl-isothiocyanate langsam zugegeben wird. Unter Rühren wird dieses Gemisch während einer Stunde bei 50°C gehalten, mit 250 ml Wasser verdünnt und angesäuert. Das ausgefällte Rohprodukt wird in einer wässrig-alkoholischen Natriumbikarbonatlösung durch Zugabe von Essigsäure als reine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 175-177°C erhalten.

B e i s p i e l 13

Herstellung von 3-Allylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin (Formel I: Z = Chlorophenyl; R_1 = Allylcarbamyl; R_2 = H und X = NH)

Gemäß dem sechsten Verfahren wird 0,01 Mol 3-Allylcarbamylylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin in 100 ml Wasser, welche 5 g Natriumkarbonat enthalten, gelöst und, nach Zugabe von 10 g HgO, auf Rückflußtemperatur erhitzt, bis der Schwefel in Form von HgS eliminiert ist. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat auf einen pH-Wert von 4-5 ajustiert. Das ausgefällte Produkt wird durch Behandlung mit Natriumbikarbonat und Essigsäure gereinigt. Schmelzpunkt: 161-163°C.

B e i s p i e l 14

Herstellung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-isopropylaminopyridin (Formel I: Z = Isopropyl; R_1 = Isopropylcarbamyl; R_2 = H und X = NH)

16

Diese Verbindung kann gemäß einer der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweisen A, B oder C aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen gewonnen werden.

Bei Anwendung des Verfahrens 1C werden die Reagenzien bevorzugt auf 120°C erhitzt, wozu ein geschlossener Reaktor verwandt wird. Auch kann als Zwischenlösungsmittel unter anderem Propylenglykol verwandt werden. Schmelzpunkt: 193°C.

B e i s p i e l 15

Herstellung von 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-methylfurylaminopyridin (Formel I: Z = Methylfuryl; R₁ = Methylcarbamyl; R₂ = H und X = NH)

Bei Anwendung der Verfahrensweisen 1A und 1C wird diese Verbindung mit guten Ausbeuten erhalten. Schmelzpunkt: 208-209°C.

B e i s p i e l 16

Herstellung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin - N-Oxid
(Formel I: Z = Methylphenyl; R₁ = Isopropylcarbamyl; X=NH)

A. Nach dem siebenten Verfahren

Zuerst wird 4-Chlorosulfonamidopyridin-N-oxid (Schmelzpunkt 217-219°C) auf bekannte Art und Weise mit Toluidin kondensiert; 0,01 Mol des Natriumsalzes des 3-Sulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin-N-Oxids wird dann mit 0,011 Mol Isopropylisocyanat während 60 Minuten bei ungefähr 40°C in 50 ml einer Lösung aus gleichen Teilen Wasser und Dioxan umgesetzt. Nach Verdünnung mit 250 ml Wasser wird der pH-Wert bei 4-5 geregelt. Das ausgefällte Rohprodukt wird ^{durch} eine schon beschriebene Behandlung mit Natriumbikarbonat in wässrig-alkoholischer Lösung (3:1) und Ausfällung mit Hilfe von Essigsäure gereinigt.

B. Nach dem achten Verfahren

Zu der Lösung von 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin (0,01 Mol) in CHCl₃ (150 ml) wird unter Rühren Metachloroperoxybenzoesäure (0,01 Mol) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung mehrere

Stunden abgekühlt. Nach destillativer Entfernung des CHCl_3 wird der Rückstand in Äther aufgenommen und das unlösliche Rohprodukt durch eine schon beschriebene Behandlung mit Natriumbikarbonat gereinigt. Schmelzpunkt: 158°C .

Beispiel 17

Herstellung von 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-5-methylpyridin Schmelzpunkt: 182°C
(Formel I: Z = Chlorophenyl; R_1 = Äthylcarbamyl; R_2 = Methyl und X = NH)

Zur Herstellung dieser Verbindung kann man nach einem der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren vorgehen, wobei jedoch die Verfahrensweise 1A bevorzugt wird, für welche als Ausgangssubstanzen 3-Sulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylamino-5-methylpyridin (Schmelzpunkt 251°C) und Äthylisocyanat eingesetzt werden.

Beispiele 18 - 92

Die hierunter aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach den beschriebenen Verfahren hergestellt. Mit Ausnahme der Verbindungen der Beispiele 64 und 65 handelt es sich um Produkte, die in der Form von weißen Kristallen anfallen. Die aufgeführten Verbindungen sind beschränkt wasserlöslich, besitzen eine größere Löslichkeit in Alkohol und Azeton und sind gut löslich in den konzentrierten mineralischen Säuren und, mit Ausnahme der Verbindung des Beispiels 11, in den Basen.

Bei- spiel Nr.	Kode- Nummer: JDL	V e r b i n d u n g der F o r m e l I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
18	383	3-Propylcarbamylsulfonamido- 4-N-methylanilinopyridin	Phenyl	Propyl- carbamyl	H	NCH ₃	105-107
19	378	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	189-191
20	386	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	164-165
21	414	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	177
22	356	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Butyl- carbamyl	H	NH	150-152
23	367	3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Tertio- butyl- carbamyl	H	NH	168-170
24	357	3-p-Chlorophenylcarbamyl- sulfonamido-4-(3'-trifluoro- methyl)-phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	p-Chloro- phenyl- carbamyl	H	NH	208-210
25	509	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin-N-Oxid	Trifluoro- methyl- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	163
26	420	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl)- phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl- phenyl	Äthyl- thio- carbamyl	H	NH	178-180
27	402	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(2'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	192

Bei- spiel Nr.	Kode- Nummer: JDL	V e r b i n d u n g der F o r m e l I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
28	403	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(2'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	176-178
29	404	3-Propylcarbamyl-sulfonamido- 4-(2'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Propyl- carbamyl	H	NH	151-152
30	421	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(2'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	144
31	422	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(2'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Butyl- carbamyl	H	NH	116
32	427	3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(2'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Tertio- butyl- carbamyl	H	NH	185
33	428	3-Cyclohexylcarbamylsulfon- amido-4-(2'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Cyclo- hexyl- carbamyl	H	NH	137
34	379	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	174-176
35	387	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	163-165
36	375	3-Propylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Propyl- carbamyl	H	NH	176

509845/1034

Bei-
spiel
Nr.

Kode-
Nummer:
JDL

V e r b i n d u n g
der F o r m e l I

Z

R₁

R₂

X

Schmelz-
punkt
(°C)

37	413	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Iso- propyl- carbaryl	H	NH	179
38	388	3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Tertio- butyl- carbaryl	H	NH	172-173
39	389	3-Cyclohexylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Cyclo- hexyl- carbaryl	H	NH	125
40	390	3-Phenylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Phenyl- carbaryl	H	NH	214
41	391	3-p-Chlorophenylcarbaryl- sulfonamido-4-(3'-chloro)- phenylaminopyridin	Chloro- phenyl	p-Chloro- phenyl- carbaryl	H	NH	213-215
42	501	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-chloro)-phenylamino- 5-methylpyridin	Chloro- phenyl	Methyl- carbaryl	CH ₃	NH	189
43	503	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- amino-5-methylpyridin	Chloro- phenyl	Iso- propyl- carbaryl	CH ₃	NH	174
44	477	3-Methylthiocarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Methyl- thio- carbaryl	H	NH	194-196
45	478	3-Äthylthiocarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Äthyl- thio- carbaryl	H	NH	195-196
46	479	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Isopropyl- thio- carbaryl	H	NH	189-191

509845/1034

- 21 -

90

- 8 -
2516025

Bei- spiel Nr.	Kode- Nummer: JDL	V e r b i n d u n g d e r F o r m e l I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
47	415	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	180
48	416	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	201
49	417	3-Propylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Propyl- carbamyl	H	NH	168-170
50	423	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Isopropyl- carbamyl	H	NH	143
51	424	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(4'-chloro)-phenylamino- pyridin	Chloro- phenyl	Butyl- carbamyl	H	NH	170-172
52	425	3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Tertio- butyl- carbamyl	H	NH	118
53	426	3-Cyclohexylcarbamylsulfon- amido-4-(4'-chloro)-phenyl- aminopyridin	Chloro- phenyl	Cyclo- hexyl- carbamyl	H	NH	178
54	496	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-bromo)-phenylamino- pyridin	Bromo- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	187
55	467	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-bromo)-phenylamino- pyridin	Bromo- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	165-167
56	468	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-bromo)-phenyl- aminopyridin	Bromo- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	157-159

Beispiel Nr. Kode-
 Nummer: der V e r b i n d u n g
 JDL Formel I

		Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
57	495	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-fluoro)-phenylamino- pyridin	Fluoro- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH 170-172
58	465	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-fluoro)-phenylamino- pyridin	Fluoro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH 158-160
59	466	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-fluoro)-phenyl- aminopyridin	Fluoro- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH 163-165
60	475	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3',4'-dichloro)-phenyl- aminopyridin	Di- chloro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH 166-168
61	476	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3',4'-dichloro)- phenylaminopyridin	Di- chloro- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH 123-125
62	473	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3',5'-dichloro)-phenyl- aminopyridin	Di- chloro- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH 165-167
63	474	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3',5'-dichloro)- phenylaminopyridin	Di- chloro- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH 124-126
64	504	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-nitro)-phenylamino- pyridin	Nitro- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH 173 - gelb
65	505	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-nitro)-phenyl- aminopyridin	Nitro- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH 166 - gelb
66	493	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-methoxy)-phenylamino- pyridin	Methoxy- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH 177

509845/1034

-23-

92

2516025

23

Code- Nummer: JDL	Formel I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
469	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-methoxy)-phenylamino- pyridin	Methoxy- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	99-101
470	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-methoxy)-phenyl- aminopyridin	Methoxy- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	144-146
494	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-methyl)-phenylamino- pyridin	Methyl- phenyl	Methyl- carbamyl	H	NH	174
463	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-methyl)-phenylamino- pyridin	Methyl- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	151-153
464	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-methyl)-phenyl- aminopyridin	Methyl- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	163-164
511	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-äthyl)-phenylamino- pyridin	Äthyl- phenyl	Äthyl- carbamyl	H	NH	165
512	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-äthyl)-phenyl- aminopyridin	Äthyl- phenyl	Iso- propyl- carbamyl	H	NH	145
488	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl 4'- chloro)-phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl-chlo- rophenyl	Äthyl- carb- amyl	H	NH	172
487	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-trifluoromethyl 4'-chloro)-phenylamino- pyridin	Trifluoro- methyl chloro- phenyl	Iso- propyl- carb- amyl	H	NH	178

Bei- spiel Nr.	Kode- Nummer: JDL	V e r b i n d u n g der F o r m e l I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
76	486	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-trifluoromethyl 4'- chloro)-phenylaminopyridin	Trifluoro- methyl-chloro- phenyl	Butyl- carb- amyl	H	NH	128
77	181	3-Sulfonamido-4-methyl- furylaminopyridin	Methyl- propyl	H	H	NH	160-162
78	471	3-Äthylcarbamylsulfonamido- 4-methylfurylaminopyridin	Methyl- furyl	Äthyl- carbamy	H	NH	183-184
79	472	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-methylfurylamino- pyridin	Methyl- furyl	Iso- propyl- carbamy	H	NH	147-148
80	485	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-methylfuryl-aminopyridin	Methyl- furyl	Butyl- carbamy	H	NH	159
81	506	3-Methylcarbamylsulfonamido- 4-(3'-pyridylamino)-pyridin	Pyri- dyl	Methyl- carbamy	H	NH	249
82	484	3-Sulfonamido-4-diäthyl- aminopyridin	Äthyl	H	H	NC ₂ H ₅	171
83	483	3-Isopropylcarbamylsulfon- amido-4-diäthylaminopyridin	Äthyl	Isopropyl- carbamy	H	NC ₂ H ₅	102
84	491	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-isopropylaminopyridin	Iso- propyl	Butyl- carbamy	H	NH	161
85	384	3-Propylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-thio- phenoxypyridin	Chloro- phenyl	Propyl- carbamy	H	S	174-176
86	385	3-t-Butylcarbamylsulfon- amido-4-(3'-chloro)-thio- phenoxypyridin	Chloro- phenyl	Tertio- butyl- carbamy	H	S	128
87	528	3-Sulfonamido-4-metatri- fluoromethyl-thiophenox- ypyridin	m-Trifluoro- methylphenyl	H	H	S	165

509845/1034

-25-

2516025

24

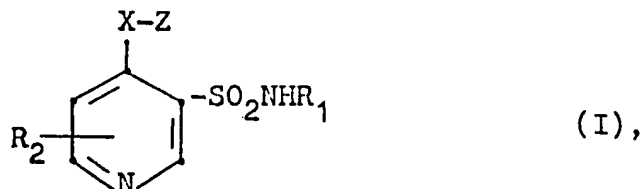
Bei- spiel Nr.	Kode- Nummer: JDL	V e r b i n d u n g der F o r m e l I	Z	R ₁	R ₂	X	Schmelz- punkt (°C)
88	529	3-Butylcarbamylsulfonamido- 4-metatrifluoromethyl- thiophenoxypyridin	m-Trifluo- romethyl- phenyl	Butyl- carb- amyl	H	S	167-168
89	530	3-Cyclohexylcarbamyl- sulfonamido-4-meta- trifluoromethyl-thio- phenoxypyridin	m-Trifluo- romethyl- phenyl	Cyclo- hexyl- carbamyl	H	S	183-185
90	531	3-p-Chlorobenzoyl- sulfonamido-4-meta- trifluoromethyl-thio- phenoxypyridin	m-Trifluo- romethyl- phenyl	p-Chloro -benzoyl	H	S	203-205
91	532	3-Propionylsulfonamido- 4-metatrifluoromethyl-thio- phenoxypyridin	m-Trifluo- romethyl- phenyl	Pro- pio- nyl	H	S	169-171
92	I 2539	3-Sulfonamido-4-(2- amino)-thiophenoxy- pyridin - Hydrochlorid	Amino- phenyl	H	H	S	238-240

251

- Patent-
ansprüche -

P a t e n t a n s p r ü c h e

① Neue Pyridinderivate der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C₁-C₄-Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

wobei zu beachten ist, daß:

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen können;

- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R_1 außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel IV:

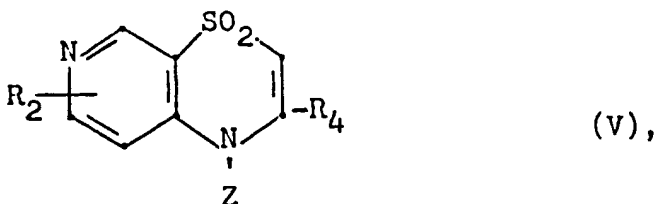


in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R_1 außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann;

sowie die N-Oxide der Verbindungen der Formel I und die Basen- und Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

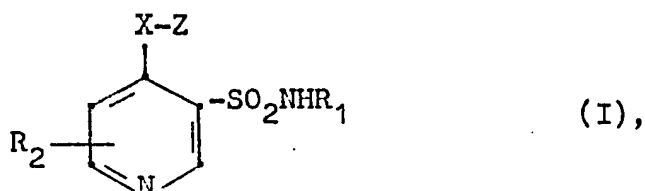
2. Neue Pyridinderivate der allgemeinen Formel V:



in welcher Z einen Phenylrest, R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und R_4 einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_1 - C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder einen oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellen, sowie die Basen- und Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

3. 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin- N-Oxid.
4. 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin- N-Oxid.

5. 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin.
6. 3-Äthylcarbamylsulfonamido-4-(3'-trifluoromethyl)-phenylaminopyridin.
7. 3-Isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3'-chloro)-phenylaminopyridin.
8. 3-Methylcarbamylsulfonamido-4-(3'-methyl)-phenylaminopyridin.
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben einem üblichen Trägerstoff mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Aktivsubstanz enthält.
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel II:



in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel III:



darstellt, wobei R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen C₁-C₄-Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylrest oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitro-Gruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest darstellt,

mit den weiteren Bedingungen, daß

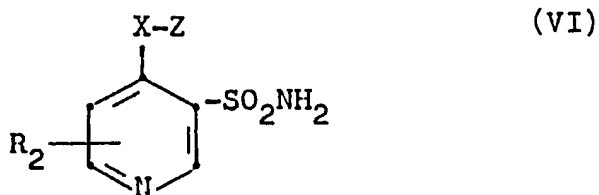
- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein, und R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel IV:



in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R₁ außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:

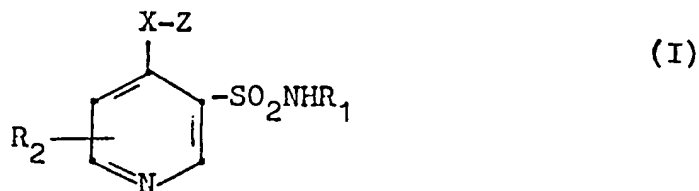


oder ein N-Oxid einer solchen Verbindung mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel VII:



in welchen Formeln Z, R₂, R₃ und A eine der angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:



oder eines N-Oxids dieser Verbindung, in welcher X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe bedeutet,

R₁ eine Gruppe der Formel R₃NHCO darstellt, wobei R₃ ein C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel R₄CO, in welcher R₄ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

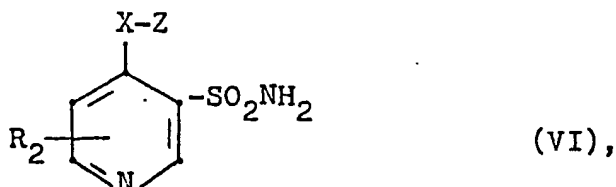
Z einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,

wobei zu beachten ist, daß

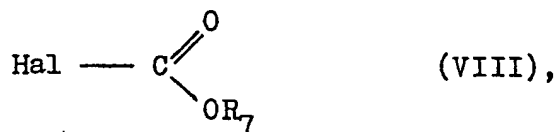
- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃ und R₄ unbeschränkt den obigen Bedeutungen entsprechen;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z ausschließlich ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, und R₁ außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel R₅CO, in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, R_1 außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel R_5CO bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:



in welcher X, Z, R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder ein N-Oxid einer solcher Verbindung, mit einem Alkylhalogenformiat der Formel VIII:

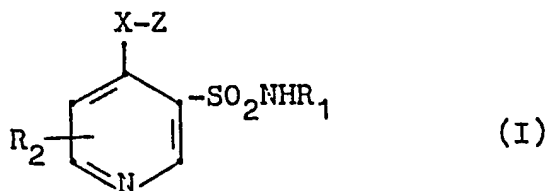


in welcher R_7 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Hal ein Halogenatom bedeuten, und einem Amin der Formel IX:



in welcher R_3 eine der angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



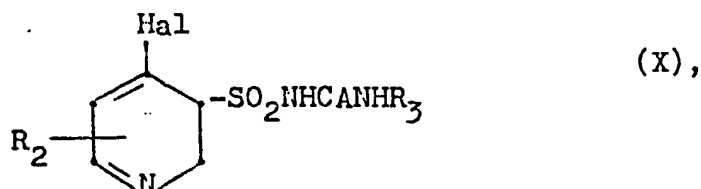
oder eines N-Oxids einer solchen Verbindung, in welcher X eine Imino- oder C_1-C_4 -Alkyliminogruppe bedeutet, R_1 eine Gruppe der Formel R_3NHCA (II), in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R_3 einen C_1-C_4 -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellen, R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4

Kohlenstoffatomen und

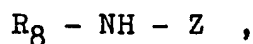
Z einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest,

mit den weiteren Bedingungen, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unbeschränkt die obigen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, und R_1 außer den genannten Bedeutungen eine Gruppe der Formel R_5CO , in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann, darstellen kann,
- 3) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, R_1 außer den genannten Bedeutungen ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel X:

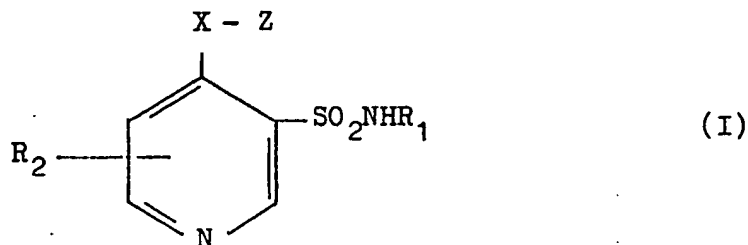


in welcher Hal ein Halogenatom darstellt und R_2 und R_3 eine der genannten Bedeutungen haben, oder ein N-Oxid einer solchen Verbindung, mit einem Amin der Formel



in welcher R_8 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und Z eine der genannten Bedeutungen besitzt, umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer solchen Verbindung, in welcher X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet,

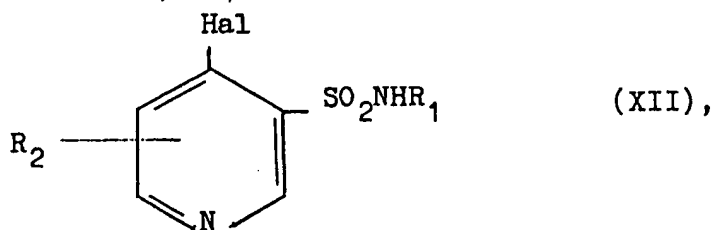
R_1 eine Gruppe der Formel R_3NHCA , in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und R_3 ein C_1-C_4 -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest sein kann, oder eine Gruppe der Formel R_4CO (III), wobei R_4 ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, oder eine Gruppe der Formel R_5CO (IV), in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, Alkoxy, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,

wobei R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XII:



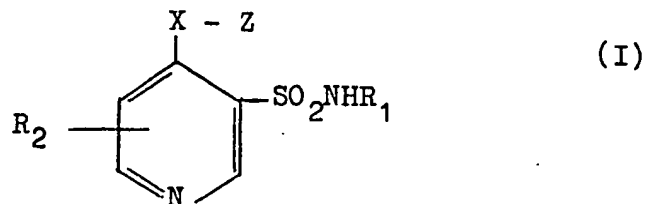
in welcher Hal ein Halogenatom darstellt und R_1 sowie

R_2 die angegebenen Bedeutungen besitzen, oder ein N-Oxid einer derartigen Verbindung, mit einem Phenolat oder Thiophenolat der Formel XIII:

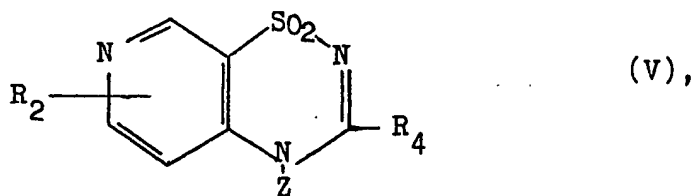


in welcher X und Z eine der angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer derartigen Verbindung, oder einer Verbindung der Formel V:



in welcher

X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thio-Gruppe darstellt,

R₁ eine Gruppe der Formel R₄CO (III) bedeutet, in welcher R₄ ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, oder eine Gruppe der Formel R₅CO (IV), in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

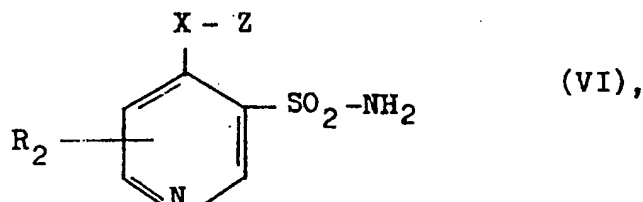
R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z ein C₁-C₄-Alkylrest oder ein gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen oder ein oder mehrere Halogenatome substituierter Phenylrest ist,

wobei desweiteren zu beachten ist, daß

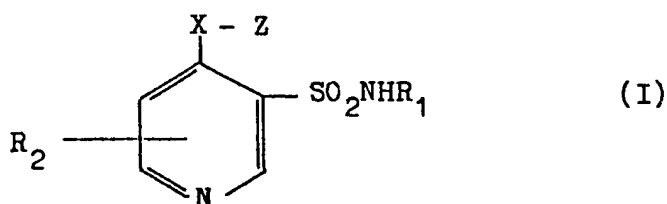
- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die angegebenen Bedeutungen besitzen können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet, Z nur einen wie oben beschriebenen Phenylrest bedeuten kann;

- 3) wenn X eine Alkylimino-Gruppe darstellt, kann Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein wie oben beschriebener Phenylrest sein;
4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R₁ außerdem ein Wasserstoffatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:



in welcher X, Z und R₂ die angegebene Bedeutung haben, oder ein N-Oxid einer solchen Verbindung, mit einem Alkylcarbonsäureanhydrid der Formel (R₄-CO)₂O oder (R₅-CO)₂O, oder mit einem Alkylcarbonsäurechlorid der Formel R₄COCl oder R₅COCl, in welchen R₄ und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



oder eines N-Oxids einer derartigen Verbindung, in welcher X eine Imino-, C₁-C₄-Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe darstellt,

R₁ eine Gruppe der Formel R₃NHCO bedeutet, wobei R₃ eine C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe sein kann, oder eine Gruppe der Formel R₄CO (III), in welcher R₄ ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist,

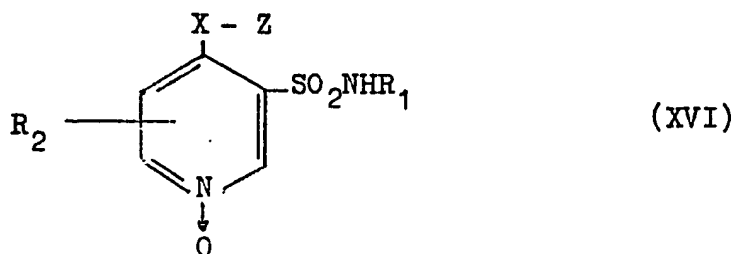
- R_2 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 Z ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein durch eine oder mehrere C_1 - C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen, oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierter Phenylrest bedeuten,

wobei desweiteren zu beachten ist, daß

- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z , R_1 , R_2 , R_3 und R_4 alle oben angegebenen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe bedeutet, Z nur ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls wie oben substituierter Phenylrest sein kann, wogegen R_1 außerdem eine Gruppe der Formel R_5CO (IV) bedeuten kann, in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann;
- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein N-Oxid einer derartigen Verbindung, in welcher R_1 eine R_3NHCS -Gruppe darstellt, in einer wässerig-alkoholischen Natrium-karbonatlösung mit einem Überschuß von HgO umsetzt.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XVI:



in welcher X eine Imino-, C_1 - C_4 -Alkylimino-, Oxy- oder Thiogruppe darstellt,

37

R_1 eine Gruppe der Formel R_3NHCA (II), in welcher A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R_3 einen C_1-C_4 -Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet, oder eine Gruppe der Formel R_4CO (III), in welcher R_4 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellt,

R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z eine C_1-C_4 -Alkyl-, Methylfuryl- oder Pyridylgruppe oder einen durch eine oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen, oder durch ein oder mehrere Halogenatome substituierten Phenylrest bedeuten,

wobei desweiteren zu beachten ist, daß

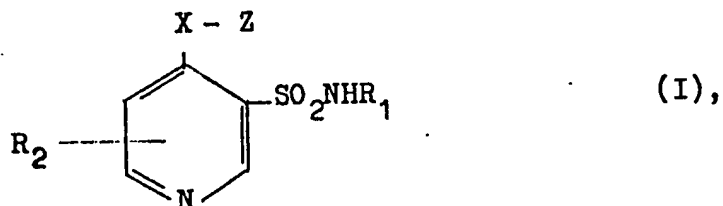
- 1) wenn X eine Iminogruppe darstellt, Z, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 sämtliche oben angegebenen Bedeutungen haben können;
- 2) wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, Z nur einen gegebenenfalls wie oben substituierten Phenylrest bedeuten kann;
- 3) wenn X eine Alkyliminogruppe darstellt, Z nur ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein wie oben beschriebener Phenylrest sein kann, wogegen R_1 desweiteren eine Gruppe der Formel IV:



in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann, bedeuten kann;

- 4) wenn X eine Iminogruppe darstellt und Z kein Phenylrest ist, oder wenn X eine Oxy- oder Thiogruppe darstellt, kann R_1 außerdem ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der obigen Formel IV sein,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I:



in welcher X, Z, R₁ und R₂ die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Metachloro-peroxybenzoesäure umgesetzt.

17. Neue Pyridinderivate nach Anspruch 1, im wesentlichen, wie in den Beispielen 1 bis 92 beschrieben.
18. Verfahren zur Herstellung der neuen Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1 und 2, im wesentlichen, wie in den Beispielen 1 bis 92 beschrieben.

509845/1034

ORIGINAL INSPECTED